



Facultad de Veterinaria  
**Universidad** Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA PROTEINURIA. ANÁLISIS Y  
APLICACIÓN EN PERROS CON LEISHMANIOSIS.

Autor/es

ADRIÁN ESCARTÍN PÉRIZ

Director/es

LAURA NAVARRO COMBALÍA

Facultad de Veterinaria

2015

---

## ÍNDICE

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. RESUMEN / SUMMARY .....                                                           | 2  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....                                                                 | 4  |
| 2.1. Importancia de la proteinuria.....                                              | 4  |
| 2.2. Fisiopatología y orígenes .....                                                 | 5  |
| 2.3. Detección y cuantificación: test diagnósticos .....                             | 6  |
| 2.4. Localización del origen de la proteinuria.....                                  | 8  |
| 2.5. Tratamiento de la proteinuria .....                                             | 10 |
| 2.6. Leishmaniosis y enfermedad renal .....                                          | 12 |
| 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....                                                    | 15 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS .....                                                          | 16 |
| 4.1. Población de estudio .....                                                      | 16 |
| 4.2. Metodología .....                                                               | 18 |
| 5. RESULTADOS.....                                                                   | 19 |
| 5.1. Azoemia: BUN y creatinina .....                                                 | 19 |
| 5.2. Fósforo.....                                                                    | 20 |
| 5.3. Cociente A/G .....                                                              | 20 |
| 5.4. UP/C.....                                                                       | 21 |
| 5.5. Titulación de anticuerpos .....                                                 | 21 |
| 6. DISCUSIÓN .....                                                                   | 23 |
| 6.1. Características de la población incluida en el estudio.....                     | 23 |
| 6.2. Evaluación de la proteinuria como indicador de enfermedad/lesión renal.....     | 24 |
| 6.3. Proteinuria como indicador pronóstico en la evolución de la leishmaniosis ..... | 26 |
| 8. CONCLUSIONES / CONCLUSIONS .....                                                  | 28 |
| 8. VALORACIÓN PERSONAL.....                                                          | 29 |
| 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                  | 30 |
| 10. ANEXOS.....                                                                      | 32 |

## **1. RESUMEN**

La proteinuria persistente asociada a un sedimento urinario inactivo se considera un marcador clinicopatológico precoz de la existencia de una enfermedad o lesión renal. Además de su valor diagnóstico, la presencia de proteinuria puede tener repercusiones fisiopatológicas serias que comprometen la vida del animal, entre las cuales se halla el síndrome nefrótico. Una de las causas más frecuentes de enfermedad renal en el perro en nuestra área geográfica es la leishmaniosis. En estos animales resulta fundamental efectuar un adecuado análisis de la existencia de proteinuria dentro del diagnóstico y manejo terapéutico de la enfermedad.

En este ensayo se trató de evaluar la importancia diagnóstica de la proteinuria respecto a otros marcadores de enfermedad renal, en perros con Leishmaniosis y su influencia en el tratamiento y control de la enfermedad. Para ello se incluyeron veintiseis animales con un diagnóstico de Leishmaniosis que se dividieron en tres grupos en función de la presencia de proteinuria y azoemia. Tras una evaluación completa de los mismos que incluyó la exploración clínica, panel bioquímico completo, proteinograma, serología de Leishmaniosis –cuantificación mediante ELISA– y un urianálisis con realización del UP/C. Posteriormente se instauró un tratamiento y se volvieron a controlar a los seis meses.

El análisis de los resultados obtenidos mostró que la proteinuria supuso un indicador precoz eficaz para el diagnóstico de la enfermedad renal por leishmaniosis, resultando además más útil que los parámetros bioquímicos, la titulación de anticuerpos o el ratio albúmina/globulina para el seguimiento y control de la enfermedad; especialmente en los individuos no azoémicos, en los que se podía instaurar un tratamiento adecuado antes de que el daño renal fuera irreversible.

## **1. SUMMARY**

Persistent proteinuria associated with inactive urinary sediment is considered an early method of diagnosis of renal disease in dogs. In addition, the presence of proteinuria may cause adverse health effects, some of them as serious as nephrotic syndrome. One of the most frequent causes of renal disease in dogs in our geographic area is the leishmaniasis. This is why is fundamental to execute an appropriate proteinuria analysis as a part of the diagnosis and therapeutic management of this disease.

The aim of this study was to evaluate the significance of proteinuria in the detection of renal disease in dogs with leishmaniasis and to assess the prognostic value of this parameter in the evolution of this disease. Twenty six dogs diagnosed of leishmaniosis were separated in three groups, based on the existence of proteinuria and azotemia. A complete evaluation of all the individuals was made and included: a complete clinical examination, biochemical analysis, determination of different fractions of serum proteins, leishmaniosis serology –quantified by ELISA– and a urinalysis including UP/C. After the initial examination, a treatment was established and all parameters were reevaluated six months later.

Our results revealed that proteinuria seems to be an early and efficient indicator to the diagnosis of renal disease in dogs caused by leishmaniasis, which allows the introduction of an appropriate treatment and the better control of the disease. Moreover, proteinuria turned out to be more effective than other biochemical parameters, such as azoemia, antibody titer or albumin/globulins ratio, in monitoring the evolution of leishmaniasis, especially in non azotemic but proteinuric dogs.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Importancia de la proteinuria

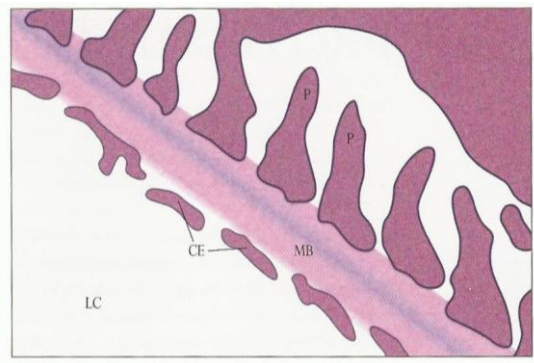
La proteinuria es un parámetro renal fisiológico que describe la presencia de cualquier tipo de proteína en la orina: albúmina, globulinas, mucoproteínas, proteínas de Bence-Jones... Se considera que la proteinuria es patológica cuando se detecta una cantidad excesiva en orina de forma persistente.

Dicha consideración implica conocer la localización del origen de la proteinuria, así como su persistencia y magnitud. Para ello, se requiere una supervisión continua de los parámetros del paciente (Lees G. y cols., 2005).

- **Localización.** Esta evaluación incluye la historia clínica, la exploración física, los resultados de un análisis de orina completo –incluyendo examen del sedimento– y, a veces, un cultivo de orina. También es útil un análisis de sangre para excluir disproteinemia, aunque es una causa poco frecuente de proteinuria en perros.
- **Persistencia.** Conviene realizar tres pruebas con dos semanas de diferencia. Se deben tener en cuenta las variaciones en el día.
- **Magnitud.** La pérdida de proteínas influye directamente en la toma de decisiones, la monitorización y la respuesta al tratamiento –siempre que esté indicada la terapia–. Los cambios en la magnitud deben interpretarse siempre en relación a la concentración de creatinina en el suero del paciente, pues la proteinuria se reduce conforme lo hacen el número de nefronas funcionales.

La pérdida renal de proteínas del plasma puede originar hipoalbuminemia, alteración de los factores de coagulación, inmunidad celular, fallos hormonales, metabolismo de minerales y electrolitos, hipercolesterolemia, hipertensión... Asimismo, la proteinuria puede causar daño glomerular y tubulointersticial, resultando en la pérdida progresiva de nefronas y reduciendo la supervivencia en pacientes tanto azoémicos como no azoémicos.

## 2.2. Fisiopatología y orígenes de la proteinuria



**Figura 1.** Representación gráfica de una imagen obtenida mediante microscopía electrónica en la que se detallan los componentes de la barrera de filtración glomerular. MB: membrana basal, CE: célula endotelial, P: podocitos, LC: luz del capilar (Lees G. y cols., 2005).

La presencia de proteínas y otros solutos en la orina depende en gran medida de la **permeabilidad de la barrera de filtración glomerular** (Cortadellas O., 2010; Grauer G.F. y cols., 2011). Esta barrera capilar está formada por el endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular –formada por colágeno tipo IV–, y las células del epitelio visceral o podocitos. De esta forma, permite el paso del agua y solutos de pequeño tamaño, pero impide el paso de moléculas grandes (> 65-70 kDa) como son las inmunoglobulinas o el fibrinógeno, bloqueando así el paso de la mayoría de proteínas plasmáticas circulantes.

Por otra parte, los constituyentes de dicha barrera son ricos en glucoproteínas cargadas negativamente, lo cual dificulta el paso de moléculas con carga negativa a través de la red de capilares glomerulares. **La albúmina, que tiene un tamaño de 69 kDa y carga negativa**, puede aparecer de forma fisiológica en el ultrafiltrado glomerular, en pequeñas cantidades.

Las proteínas que pasan libremente a través de la barrera glomerular –como son las de bajo peso molecular o con carga positiva–, son eliminadas del filtrado glomerular en el túbulo contorneado proximal mediante un proceso de reabsorción conocido como **pinocitosis**. Sin embargo, este proceso no es válido para reabsorber completamente la albúmina, y por ello esta es la principal proteína en la orina de los animales sanos.

A pesar de ello, la concentración de albúmina a nivel del túbulo contorneado distal en perros sanos es de aproximadamente 1 mg/dl, frente a los 2-3 mg/dl en el filtrado glomerular o los 4 mg/dl en plasma.

Además de la albúmina, las células epiteliales tubulares y de vías bajas, la secreción de inmunoglobulinas, enzimas y otras proteínas también contribuyen a la presencia de pequeñas cantidades de proteínas en orinas normales.

En condiciones fisiológicas, la cantidad de proteína excretada por orina en el perro está entre 10-20 mg/kg. Cuando hay una patología esta cantidad se ve superada, ya sea por causas renales o extra-renales. Dentro de los fallos renales, estos pueden darse a nivel de la filtración glomerular (puede verse afectada, por ejemplo, con la hipertensión glomerular) o la reabsorción tubular (tiene un máximo y puede llegar a la saturación, como ocurre en las lesiones nefrotóxicas o en la enfermedad tubulointersticial crónica).

### **2.3. Detección y cuantificación: test diagnósticos**

La presencia de proteínas en orina puede evaluarse mediante diferentes métodos diagnósticos, tales como las tiras colorimétricas, el test de ácido sulfosalicílico (SSA), la detección de microalbuminuria (MA), el cálculo del ratio albúmina-creatinina en orina (UAC), la medición de la proteína excretada en 24 horas, el ratio proteína/creatinina en orina (U/PC) o electroforesis (SDS-PAGE) (Cortadellas O., 2010; Harley L. and Langston C., 2012):

- **Tira colorimétrica.** Son el método más utilizado para la detección de proteinuria, debido a su bajo coste y facilidad de uso. Sin embargo, la interpretación de resultados debe considerar los posibles falsos negativos –proteinuria de Bence-Jones, baja concentración de albúmina en orina, orinas diluidas o ácidas–, y falsos positivos –orinas alcalinas, concentradas, sedimentos activos, pigmentos en orina, contaminación de orina con compuestos de amonio cuaternario o clorhexidina–. Un estudio situaba la sensibilidad en 54% y la especificidad en 69%. Si se eliminaban del estudio las muestras con hematuria, piuria o pH alcalino, la especificidad subía al 84%. Otro estudio reciente ha demostrado que en muestras obtenidas por cistocentesis con sedimento urinario inactivo y pH  $\leq 7.5$ , la sensibilidad asciende a  $\geq 92.7\%$  y la especificidad a  $\geq 95.8\%$ , con independencia de la densidad urinaria <sup>[2]</sup>. Para albúmina, es sensible. Si sale negativo en perro, es bastante fiable. Si es positivo, podemos hacer SSA para diferenciar falsos positivos y verdaderos. El límite inferior de detección de proteínas es de aproximadamente 30 mg/dl.

- **Test del ácido sulfosalicílico (SSA test).** Este test permite la detección semicuantitativa de proteínas a partir de 5 mg/dl. Pueden darse falsos positivos si la orina contiene penicilinas, cefalosporinas, timol, sulfisoxazol o contraste radiográfico; pero posee la ventaja de detectar la proteinuria de Bence-Jones. Un estudio reciente concluyó que el SSA test es específico pero poco sensible al compararlo con su determinación cuantitativa. Los resultados deben interpretarse en función de la densidad y el sedimento urinarios; una misma cifra indica una proteinuria más severa en una orina con menor densidad urinaria que otra. Este mismo resultado en presencia de hematuria o piuria puede ser consecuencia de una hemorragia o inflamación del tracto urinario.
- **Microalbuminuria (MA).** Esta técnica es relativamente reciente; se define como la presencia de albúmina en orina en una cantidad superior a la normal pero por debajo del límite de detección de las tiras de orina tradicionales. **Al ser la proteína predominante, no hay diferencia entre cuantificar la albúmina o las proteínas totales.** El rango está establecido en 1-30 mg/dl; sin embargo, algunos autores sostienen que sólo podrían considerarse normales los valores entre 0,1-0,2 mg/dl. El único test comercializado para clínica es E.R.D. Healthscreen®, Heska Ltd. Es un test semicuantitativo que clasifica los resultados en varios grados de severidad en función del color: negativo, positivo bajo, positivo medio, positivo alto y positivo muy alto. Diversos estudios han demostrado que en perros con glomerulopatía hereditaria o dirofilariosis experimental, la aparición de MA precede a la elevación del UP/C, si bien también hay casos en los que se aprecia elevación del UP/C sin presencia de microalbuminuria. La MA puede asociarse a diversas enfermedades sistémicas como neoplasias, enfermedades inflamatorias o inmunomediadas, endocrinopatías o infecciones del tracto urinario, así como a otras enfermedades subclínicas, por lo que no implica necesariamente la existencia de una nefropatía. Se debe tener en cuenta que el 15-19% de los perros sanos pueden ser MA+ –la prevalencia aumenta con la edad–, y que el carácter semicuantitativo de la prueba la dota de cierta subjetividad –variabilidad interoperador 19-27%–. Por todo ello, se propone el test de MA en animales sospechosos de enfermedad renal, hipertensión y/o enfermedades sistémicas complicadas con proteinuria que dan negativo con otros métodos, o como herramienta temprana para nefropatías hereditarias.
- **Ratio albúmina-creatinina en orina (UAC).** Esta prueba permite estimar la severidad de la albuminuria de modo cuantitativo, de modo que elimina la subjetividad de los



métodos semi-cuantitativos, pero no es ofertada por la mayoría de laboratorios de referencia. En gatos con ERC, se ha demostrado que aquellos que tienen una UAC superior a 30 mg/g, presentan un riesgo de muerte 2,4 veces superior.

- **Excreción proteica en 24 horas.** Esta técnica ha sido considerada el método de referencia para evaluar la severidad de la proteinuria. Sin embargo los requerimientos técnicos y el coste hacen inviable su aplicación en la clínica habitual. Por otra parte, conlleva problemas como la proteinuria ortostática –transitoria, sólo aparece cuando el individuo está de pie–, por lo que ha caído en desuso a favor de otros métodos más simples pero con buena correlación respecto a éste.
- **Ratio proteína-creatinina en orina (UP/C).** Ofrece una estimación cuantitativa de la severidad de la proteinuria y ha demostrado tener una buena correlación con el cálculo de la excreción proteica en 24 horas. **Actualmente es el método de elección en el entorno clínico.** En perros, se considera patológico un  $UP/C > 0,5$ , dudoso  $UP/C = 0,2 - 0,5$  y no significativo  $UP/C < 0,2$ . En perros azotémicos se ha demostrado que con  $UP/C \geq 1$  el riesgo de muerte o de crisis urémica se multiplica por tres. Además, el deterioro de la función renal es más rápido en perros con UP/C elevados.
- **SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico).** La gran ventaja de esta técnica es que, una vez descartadas las causas pre-renales y post-renales, permite distinguir la proteinuria glomerular de la tubular atendiendo al diferente tamaño de las proteínas.

#### **2.4. Localización del origen de la proteinuria**

Una vez se ha determinado la existencia de proteinuria, debe determinarse si esta es fisiológica o patológica (Cortadellas O., 2010).

La **proteinuria fisiológica/funcional** se caracteriza por ser leve y transitoria, y se produce por una alteración de la fisiología renal en respuesta a un proceso externo o temporal. Ejemplos de ello son estrés, fiebre, temperaturas extremas, ejercicio intenso o congestión venosa renal.

La **proteinuria patológica** generalmente es persistente, y en función de su origen puede ser Prerenal, renal y posrenal.

- La existencia de **proteinuria prerrenal** implica que el plasma contiene una cantidad anormal de proteínas que atraviesan los capilares glomerulares sin que exista alteración de permeabilidad en los mismos. Algunas de las proteínas que pueden verse

son mioglobina, hemoglobina y algunas inmunoglobulinas (proteínas de Bence-Jones). Las causas de esta proteinuria son hemoglobinemia, mioglobinemia, disproteinemias o fallo cardíaco congestivo, además de aquellas enfermedades (Harley L. and Langston C., 2011) que pueden contribuir a estos desórdenes, como son el mieloma múltiple, la hipertensión arterial, reacciones a fármacos, pancreatitis aguda o hiperadrenocorticismo.

- En la **proteinuria posrenal**, las proteínas proceden del tracto urinario distal al riñón (uréter, vejiga, uretra) o del tracto reproductivo. Suele ser consecuencia de un proceso inflamatorio, hemorrágico, infeccioso o neoplásico, traumatismos o cálculos urinarios. Muchos de estos animales presentan signos clínicos de enfermedad urinaria del tracto inferior y un **sedimento urinario activo**.
- La **proteinuria renal patológica** es consecuencia de una lesión estructural o funcional, o de un proceso inflamatorio intrarrenal, y puede ser glomerular (*Anexo I*), tubular o intersticial. Causas de esta pueden ser glomerulonefritis, amiloidosis, síndrome de Fanconi, necrosis tubular aguda, pielonefritis, cálculos renales, neoplasias –toda enfermedad renal que puede desembocar en fallo agudo o crónico– así como multitud de causas no renales (Harley L. and Langston C., 2011) –pancreatitis aguda, infección vírica, reacciones a drogas, hipertensión sistémica, diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismo, enfermedades inmunomediadas, transmitidas por garrapatas, leptospirosis, endocarditis, “gusano del corazón”, uso de esteroides exógenos, enfermedades inflamatorias, neoplasias o infecciones.

La **proteinuria glomerular** es el resultado del paso anormal de proteínas a través del glomérulo debido a una **alteración de la permeabilidad selectiva de las paredes de los capilares glomerulares**. Cuando esto ocurre, la albúmina y una pequeña fracción de las proteínas de alto peso molecular, pasan a la luz del túbulo y **saturan la capacidad de reabsorción de las células tubulares**. Debido a esto, se pierde a través de la orina una fracción de las proteínas de bajo peso molecular (Pm), albúmina y una fracción muy pequeña de las proteínas de alto Pm. Este fenómeno se conoce como proteinuria selectiva. Si la lesión glomerular se agrava, aumenta la permeabilidad glomerular a las moléculas más grandes y debido a la saturación de los mecanismos tubulares de reabsorción, aumenta la excreción de proteínas de alto Pm, lo cual se conoce como proteinuria no selectiva. La presencia de grandes cantidades de estas proteínas en

orina, tanto de alto como de bajo Pm, constituye un marcador de la severidad del daño glomerular y tubular.

La **proteinuria tubular** se debe a una **disminución de la capacidad de reabsorción** por parte de las células tubulares, hacia las proteínas procedentes del filtrado glomerular.

Por último, la **proteinuria intersticial** se presenta cuando existe un proceso inflamatorio (**nefritis intersticial**) que permite el paso de proteínas a la orina a través de los capilares peritubulares.

Si se excluyen las causas prerrenales/posrenales y el sedimento urinario es inactivo, la proteinuria solo puede ser glomerular o tubular. En estos casos, debe considerarse el UP/C. Si está entre 0,5-2, la proteinuria puede ser de ambos tipos. Sin embargo, cuando el animal presenta un  $UP/C > 2$  se puede confirmar la proteinuria como de origen glomerular.

## **2.5. Tratamiento de la proteinuria**

La proteinuria ha de tratarse una vez que se ha confirmado su origen renal y que esta es persistente, es decir, cuando dos mediciones del cociente UP/C en orina resultan anormalmente elevadas con un intervalo de 15 días (*Tabla I*). También se tienen en cuenta otros factores a la hora de decidir el tratamiento en un animal proteinúrico, como la presencia de azoemia u otros signos de insuficiencia renal, la hipertensión, etc.

La magnitud de la proteinuria nos orienta en el diagnóstico y ayuda a determinar el origen de la proteinuria. Los UP/C muy elevados (por encima de 2) se corresponden con proteinurias de origen glomerular. Hay muchas causas que pueden producir glomerulopatías en la especie canina (*Anexo I*). En estos casos resulta fundamental descartar la presencia de enfermedades infecciosas (especialmente en áreas geográficas donde la leishmaniosis o la filariosis son endémicas), inmunomediadas u otras que pueden ser causantes de la misma.

El último consenso, en cuanto al tratamiento de la proteinuria, según el grupo de expertos de la IRIS (International Renal Interest Society), establece que en el animal azoémico y en el no azoémico con evidencias de enfermedad renal, la obtención de un  $UP/C \geq 0,5$  va a determinar el punto a partir del cual se debe intervenir terapéuticamente y que una vez instaurado el tratamiento lo ideal es mantener el cociente UP/C por debajo de 0,5 (Brown S. y cols., 2013).

Tabla I. Clasificación según el UP/C en orina en el perro.

|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| <b>No proteinúrico</b>     | UP/C < 0,2   |
| <b>Proteinúrico dudoso</b> | 0,2>UP/C>0,5 |
| <b>Proteinúrico</b>        | UP/C > 0,5   |

El tratamiento de la proteinuria se realiza principalmente mediante la administración de **inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs)**. Estos fármacos han demostrado reducir la severidad de la proteinuria y la progresión del daño renal (Cortadellas O., 2010). Estos efectos beneficiosos son consecuencia de varios mecanismos; el principal de los cuales consiste en una **disminución de la resistencia vascular en la arteriola glomerular eferente**, lo que reduce la presión hidrostática transcápsular reduciendo la severidad de la proteinuria.

Su utilización en perros con proteinuria ha demostrado una reducción de la proteinuria y una mejora de la función renal, ya sea mediante disminución de la hipertrofia glomerular, de la severidad de las lesiones glomerulares y tubulointersticiales, incremento significativo de la tasa de filtración glomerular (TFG), mejora de la función renal y supervivencia, y mejoría de la respuesta al tratamiento en combinación con dieta renal y ácido acetilsalicílico, reduciendo tanto la proteinuria como la presión arterial sistólica. Como consecuencia de la mejora renal, disminuye la azoemia.

Actualmente los IECAs más utilizados en medicina veterinaria son: **benaceprilo** (0,25-0,5 mg/kg/24 horas), **enalapril** (0,5 mg/kg/12 horas), **imidapril** (0,25 mg/kg) y **ramipril** (0,125 mg/kg/24 horas). Aunque probablemente exista “efecto de clase” y todos ellos funcionen, el único actualmente registrado para su uso en animales de compañía es el benaceprilo. Se debe tener en cuenta que para los IECAs que únicamente se eliminan a nivel renal, es probable que sea necesario ajustar la dosis para evitar la sobreexposición al fármaco. Los IECAs están **contraindicados en pacientes deshidratados**, aunque la hipovolemia se puede corregir y dar estos a posteriori.

Además del tratamiento farmacológico, la **modificación de la dieta** puede contribuir al control de la proteinuria –además de la presión arterial–. Como en toda enfermedad renal, dicha dieta consiste en una restricción moderada de proteína y baja en sodio. Además, es recomendable la suplementación con ácidos grasos esenciales **Omega 6-Omega-3** (EPA y DHA) en un ratio de

5:1 (Brown S. y cols., 2013). La eficacia de la dieta debe evaluarse en varios controles, y solo tiene sentido si se acompaña de otras medidas.

## **2.6. Leishmaniosis y enfermedad renal**

Como se ha mencionado anteriormente, la **leishmaniosis**, provocada por *Leishmania infantum* en el perro, es una de las patologías que con más frecuencia causa enfermedad renal en esta especie.

La seroprevalencia varía mucho entre regiones dependiendo de los factores ecológicos. Incluso en una misma zona como Aragón, la seroprevalencia puede ser diferente entre el centro de la ciudad de Zaragoza y zonas periurbanas (Verde M. y cols., 2010; Amela C. y cols., 2012).

Su diagnóstico y control en los animales tiene una repercusión higiénico-sanitaria importante ya que se trata de una zoonosis, siendo el perro el principal reservorio para el ser humano.

El diagnóstico de esta enfermedad supone un reto diagnóstico para el clínico debido a su amplia gama de manifestaciones clínicas, desde la infección asintomática hasta la enfermedad severa (Solano-Gallego L. y cols., 2011). Las lesiones son muy diversas y son la consecuencia de una gran variedad de mecanismos patogénicos, entre los cuales destaca la **producción de inmunocomplejos**. Los complejos inmunitarios, formados por inmunoglobulinas (IgG, IgM) y antígeno de *Leishmania infantum* o autoantígenos (histonas) circulan y acaban por depositarse en distintas áreas del organismo como son los glomérulos, los vasos de pequeño calibre, la úvea o las membranas sinoviales, causando **glomerulonefritis**, vasculitis, uveítis y sinovitis-artritis. Obviamente, no en todos los casos se producen inmunocomplejos ni tampoco lesiones en todos los órganos citados, pero no se conoce muy bien por qué unos perros desarrollan inmunocomplejos patogénicos y otros no.

**Tabla II: Principales signos clínicos observados en la exploración de pacientes con Leishmaniosis canina (Baneth G. y cols., 2008; Solano-Gallego L. y cols., 2009).**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesiones diversas en la piel y el pelo 84%</li> <li>• Linfadenopatía 72%</li> <li>• Palidez de las mucosas 58%</li> <li>• Caquexia 10% - 48%</li> <li>• Atrofia de músculos masticatorios 24,7%</li> <li>• Conjuntivitis 24,1%</li> <li>• Blefaritis 12,0%</li> <li>• Esplenomegalia 10% - 53%</li> <li>• Azoemia (fallo renal) 9,6%</li> <li>• Uveítis 8,2%</li> <li>• Hipoplasia de nódulos linfáticos 7,6%</li> <li>• Epistaxis 5,7%</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queratoconjuntivitis seca 5,1%</li> <li>• Fiebre 4% - 36%</li> <li>• Poliartritis erosivas y no erosivas 3,8%</li> <li>• Síndrome nefrótico 3,2%</li> <li>• Estomatitis ulcerativa 1,3%</li> <li>• Colitis crónica &lt;1%</li> <li>• Lesiones óseas proliferativas &lt;1%</li> <li>• Signos neurológicos &lt;1%</li> <li>• Polimiositis &lt;1%</li> <li>• Vasculitis sistémica &lt;1%</li> <li>• Tromboembolismo &lt;1%</li> <li>• Pericarditis &lt;1%</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

La **glomerulonefritis por inmunocomplejos** es uno de los mecanismos patogénicos más graves de la leishmaniosis canina; causa proteinuria grave que puede llevar un síndrome nefrótico e incluso puede progresar a una nefritis que provoque insuficiencia renal severa.

Algunos datos parecen indicar que los perros que presentan títulos de anticuerpos elevados de forma sostenida están más predispuestos a desarrollar lesiones inmunomediadas y deben vigilarse más.

En la práctica clínica, la evaluación de la lesión renal en un perro con leishmaniosis se realiza en base a las alteraciones en el proteinograma (hiperproteinemia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia) y a la detección de un UP/C elevado. La presencia de lesión renal en los animales con leishmaniosis es un factor de mal pronóstico en el control y la evolución de esta enfermedad infecciosa. Por ello, es vital analizar y reconocer cómo se presenta esta en los animales con leishmaniosis (*Tabla III*).

En base a la presencia de sintomatología y/o de lesión renal, existen distintos abordajes terapéuticos. Actualmente, el protocolo más efectivo de tratamiento para la Leishmaniosis canina consiste en el uso del **antimoniato de meglumine**, como leishmanicida asociado al **alopurinol** como leishmanioestático. El principal inconveniente es que el antimonio de meglumine es nefrotóxico por lo que, cuando hay evidencias de enfermedad renal, lo que suele ser frecuente en perros con esta patología, se sustituye por otro leishmanicida comercializado recientemente que es la **miltefosina**. Este es mucho más caro pero no daña el riñón por lo que su uso se suele limitar a estas situaciones. Otras combinaciones incluyen

además fármacos para estimular la respuesta inmune como la **domperidona** (Ikeda-García F.A. y cols., 2007).

Además los perros con leishmaniosis y enfermedad renal también reciben un tratamiento específico para el riñón como la administración de una dieta renal, ácidos grasos esenciales y un IECA si existe proteinuria.

**Tabla III: Estadificación de la Leishmaniosis canina basada en la serología, signos clínicos, hallazgos laboratoriales y las recomendaciones en el tratamiento y pronóstico de la enfermedad (Solano-Gallego L. y cols, 2011).**

| Estadio | Gravedad  | Niveles de Ac | Signos clínicos                                                                                            | Hallazgos laboratorio                                                   | Tratamiento                                                    | Pronóstico           |
|---------|-----------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| I       | Leve      | -/+ ↓         | Linfadenopatía leve<br>D. papular                                                                          | OK<br>No proteinuria<br>No azoemia<br>(UP/C < 0,5)                      | Alopurinol +/-<br>- antimonio<br>de meglumine<br>o miltefosina | Bueno                |
| II      | Moderada  | + medio       | Alopecia exfoliativa difusa,<br>onicogrifosis, úlceras,<br>anorexia, pérdida de peso,<br>fiebre, epistaxis | Anemia<br>↑ gamma-globulinas<br>↓ Albúmina<br>No azoemia<br>UP/C: 0,5-1 | Alopurinol<br>+<br>antimonio<br>de meglumine<br>o miltefosina  | Bueno<br>a reservado |
| III     | Grave     | ++            | Lesiones por Ig/Ag:<br>vasculitis, artritis, uveítis,<br>glomerulonefritis                                 | IRIS I:<br>UP/C >1<br>IRIS II:<br>Crea: 1,4-2                           | Alopurinol +<br>miltefosina+<br>tratamiento renal              | Reservado,<br>pobre  |
| IV      | Muy grave | +++           | Tromboembolismo<br>pulmonar, síndrome<br>nefrótico, IRC fase IV                                            | IRIS III:<br>Crea: 2-5<br>IRIS IV:<br>Crea >5<br>UP/C>5                 | Alopurinol +<br>tratamiento renal                              | Malo                 |

### **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La leishmaniosis canina es una enfermedad de alta prevalencia en nuestra área geográfica. Su control tiene una gran importancia sanitaria en el ser humano ya que se trata de una enfermedad zoonótica y el perro es el principal de reservorio de esta enfermedad (Verde M. y cols., 2010).

La enfermedad renal, debida a la glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos, es una de las mayores causas de mortalidad en el perro con leishmaniosis. La valoración clínica de la presencia de lesión y/o enfermedad renal se basa en la sintomatología, las alteraciones en los análisis bioquímicos y proteinograma y la presencia de proteinuria. En base a esto se establece la clasificación de los perros con leishmaniosis y se propone el tratamiento más adecuado (Solano-Gallego L. y cols., 2009). El pronóstico en los animales con lesión renal avanzada es de malo a reservado, por eso la detección precoz de la presencia de una alteración renal es fundamental en la supervivencia (Solano-Gallego L. y cols., 2011).

Los principales objetivos de este estudio fueron evaluar si la proteinuria supone un mejor indicador de enfermedad renal que otros marcadores como la azoemia en perros con leishmaniosis, y por otra parte valorar si puede emplearse como marcador pronóstico de la evolución de esta enfermedad.



#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

##### 4.1. Población de estudio

Para llevar a cabo este estudio retrospectivo, se escogieron veintiséis perros que se diagnosticaron y trataron de leishmaniosis en las consultas de Medicina Interna del Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza, en las fechas comprendidas entre octubre de 2012 y mayo de 2015.

De los perros incluidos en el estudio, once eran hembras (42%) y quince eran machos (58%).

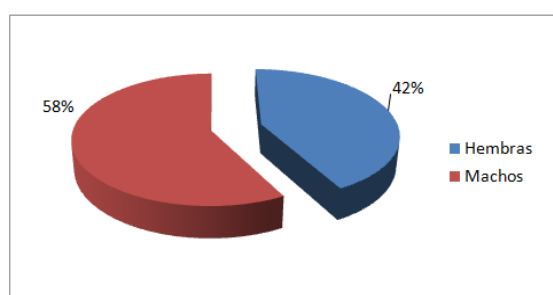
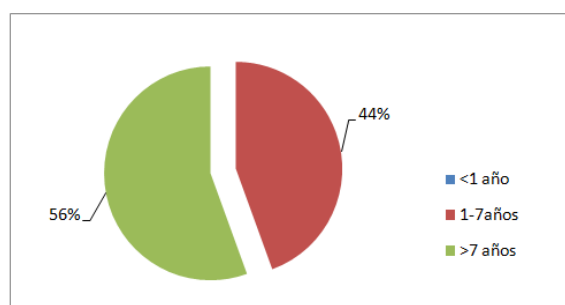
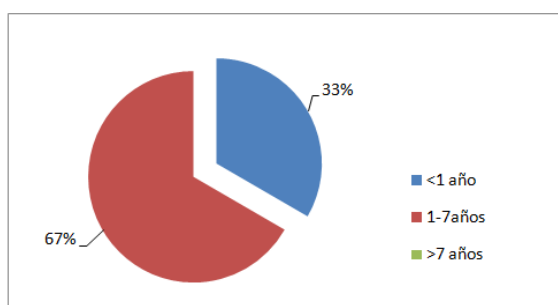
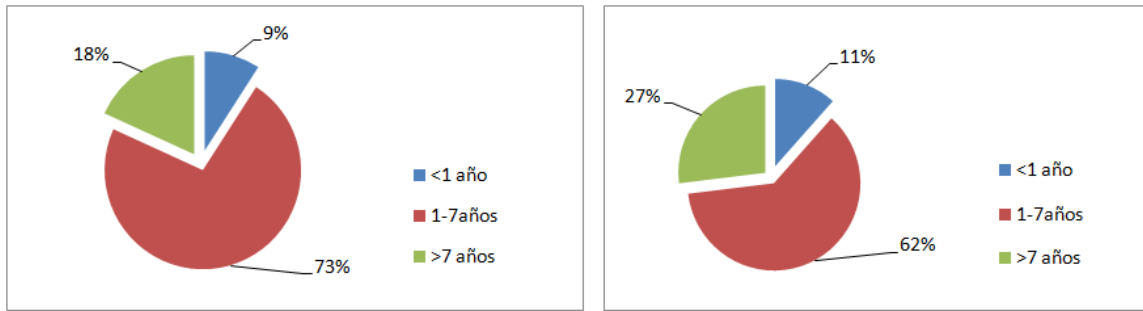


Figura 2. Representación gráfica según el género.

Los individuos se agruparon entre los siguientes rangos de edad: tres individuos menores de un año (11%), dieciséis estaban en la edad comprendida entre uno y siete años (62%), y siete individuos tenían más de siete años (27%).

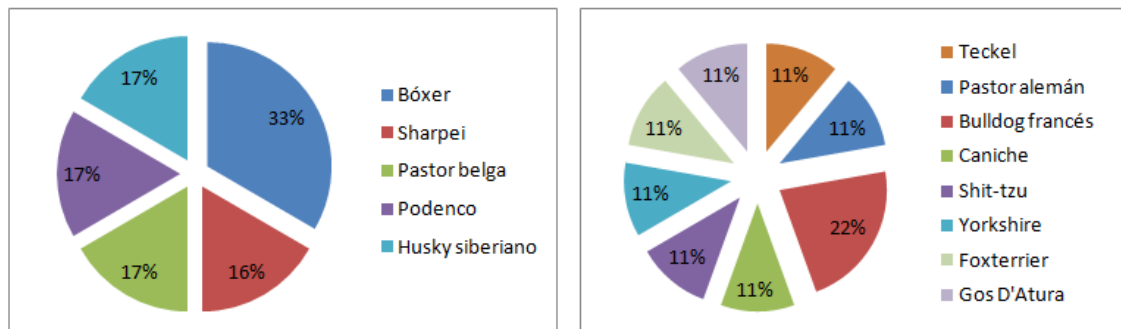


Figuras 3 y 4. Representación gráfica según la edad en el grupo de azoémicos (Fig. 3) y en el grupo de no azoémicos proteinúricos (Fig. 4).

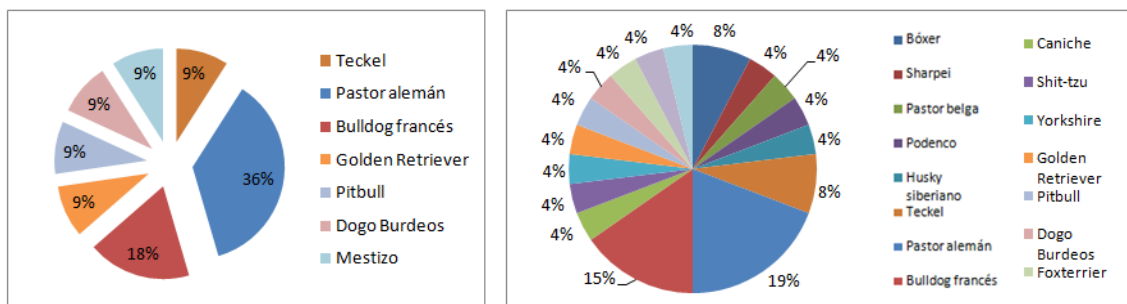


**Figuras 5 y 6. Representación gráfica según la edad en el grupo de no azoémicos no proteinúricos (Fig. 5) y la media de los tres grupos (Fig. 6).**

La razas de los perros que se incluyeron en el estudio fueron: cinco Pastor Alemán (19%), cuatro Bulldog Francés (15%), dos Bóxer (8%), dos Teckel (8%), un Pastor belga (4%), un Podenco (4%), un Shar Pei (4%), un Husky siberiano (4%), un Shih Tzu (4%), un Yorkshire (4%), un Caniche (4%), un Golden retriever (4%), un Dogo de Burdeos (4%), un Pitbull (4%), un Fox terrier (4%), un Gos d'Atura (4%) y un perro de origen mestizo (4%).



**Figuras 7 y 8. Representación gráfica según la raza en el grupo de azoémicos (Fig. 7) y en el grupo de no azoémicos proteinúricos (Fig. 8).**



**Figuras 9 y 10. Representación gráfica según la edad en el grupo de no azoémicos no proteinúricos (Fig. 9) y la media de los tres grupos (Fig. 10).**

#### 4.2. Metodología

En el momento del diagnóstico (D0), a todos ellos se les había realizado un panel bioquímico completo, proteinograma, serología de leishmaniosis (cuantificación mediante ELISA) y un urianálisis que contemplaba la medición de la densidad urinaria por refractometría, la tira de orina, la evaluación del sedimento y la determinación del UP/C.

Atendiendo a estos parámetros se procedió a la clasificación en tres grupos en función de la presencia de azoemia y de proteinuria, una vez confirmado el origen renal de esta última y descartado su origen post-renal mediante la evaluación del sedimento:

- **Grupo 1: azoémicos** (BUN > 27 mg/mL, creatina > 1,8 mg/mL) y todos ellos **proteinúricos** (UP/C > 0,5) o **border-line** ( $0,2 < \text{UP/C} < 0,5$ )
- **Grupo 2: no azoémicos** (BUN < 27 mg/mL, creatina < 1,8 mg/mL) y **proteinúricos** (UP/C > 0,5)
- **Grupo 3: no azoémicos** (BUN < 27 mg/mL, creatina < 1,8 mg/mL) y **no proteinúricos** (UP/C < 0,5)

El tratamiento consistió en la administración de **alopurinol** (10mg/kg/12h PO) como agente leishmanioestático asociado a una molécula leishmanicida que se escogió entre **meglumina antimoniato** (50 mg/kg/12h SC) –si no había signos de lesión renal– o **miltefosina** (2 mg/kg/24h, PO), si había indicios de lesión renal (azoemia y/o proteinuria); añadiendo en algunos casos **domperidona** (0,5 mg/kg/24h, PO) como agente inmunomodulador. Adicionalmente, en los animales con insuficiencia renal se administró una **dieta renal, ácidos grasos esenciales (omega 3-omega 6)** y un IECA (**enalapril o benaceprilo**).

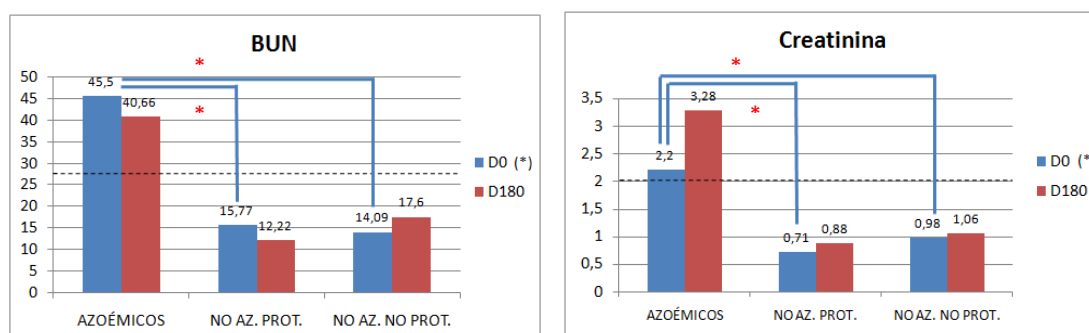
Los animales se revisaron a los seis meses después de instaurar el tratamiento (D180). En ese momento se realizó una exploración física y se volvieron a reevaluar los parámetros analíticos que se realizaron antes del tratamiento.

Los datos obtenidos tanto en el momento del diagnóstico como a los seis meses post-tratamiento, se recogieron en una tabla Excel y los resultados entre los distintos grupos del estudio se analizaron con el programa StatView 5.0.1. El análisis comparativo de medias entre grupos, tanto en el D0 como en el D180, se realizó mediante un test multivarianza ANOVA y para la comparación entre el D0 y D180 dentro de cada grupo se utilizó el test de Wilcoxon signed Rank para muestras pareadas. El grado de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$  (95% nivel de confianza).

## 5. RESULTADOS

Los datos de los hallazgos laboratoriales registrados de forma individual por animal y por grupo se recogen en el Anexo II. A continuación se exponen los resultados de cada uno de los parámetros evaluados, comparándolos entre los distintos grupos de estudio y dentro de cada grupo antes (D0) y después del tratamiento (D180).

### 5.1. Azoemia: BUN y Creatinina



Figuras 11 y 12. Comparación de las medias de BUN y Creatinina por grupo y día.

(Diferencias estadísticamente significativas: \* $p < 0,05$ ).

La presencia de azoemia, es decir, el aumento de compuestos nitrogenados en sangre (BUN) y creatinina, se emplea actualmente como indicador de insuficiencia renal en el perro, ya que los animales con azoemia, tienen más del 75% del tejido renal funcional afectado. El principal inconveniente de este parámetro es que detecta la enfermedad renal de forma tardía (Cortadellas O., 2010).

Nuestros resultados muestran que en el grupo de animales azoémicos (BUN > 27 mg/mL, creatina > 1,8 mg/mL), la concentración media de urea y creatinina fue significativamente más elevada que en el resto de los grupos, mostrando valores por encima de los niveles de referencia. También se puede observar que en la revisión a los seis meses post-tratamiento, la concentración media de urea y creatinina seguía por encima de los valores máximos de referencia en el grupo de animales azoémicos, aunque esta no era ya significativamente diferente de los otros grupos del estudio. Además, dos individuos con azoemia, en los que la insuficiencia renal no se pudo controlar, acabaron falleciendo.

## 5.2. Fósforo

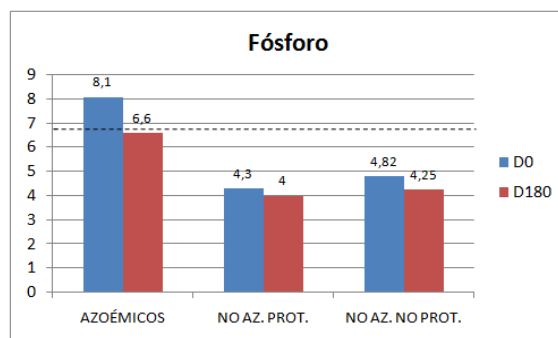


Figura 13. Comparación de las medias de Fósforo por grupo y día.

El fósforo es un parámetro que se emplea en el animal con enfermedad renal como indicador pronóstico y es importante en la monitorización de esta patología (Cortadellas O., 2010).

Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas de los niveles de fósforo entre los distintos grupos de estudio y tampoco lo hicieron entre los diferentes tiempos analizados. En el grupo de animales azoémicos, la diferencia aunque no fue estadísticamente significativa, ha de ser tomada en cuenta ya que estos animales antes del tratamiento tenían los niveles de fósforo por encima de los valores de referencia (2.5 - 6.8 mg/dl) que tras el tratamiento se redujeron a valores fisiológicos.

## 5.3. Cociente A/G

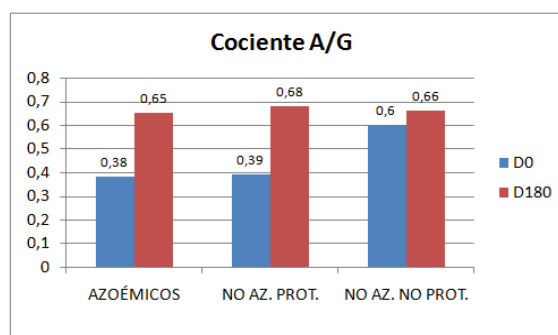
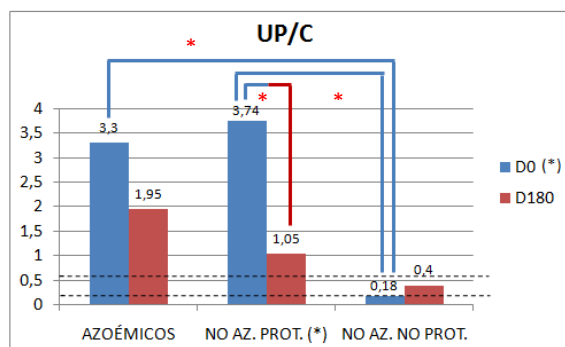


Figura 14. Comparación de las medias del cociente A/G por grupo y día.

El cociente albúmina/globulina (A/G) indica la relación existente entre albúminas y globulinas en sangre. En todos los grupos se observó un ascenso del cociente A/G 180 días post tratamiento. Este fue más manifiesto, especialmente en los grupos con evidencias de

lesión renal: grupo de animales con azoemia y animales no azoémicos y proteinúricos. Sin embargo y a pesar de observar diferencias, estas no fueron estadísticamente significativas.

#### 5.4. UP/C

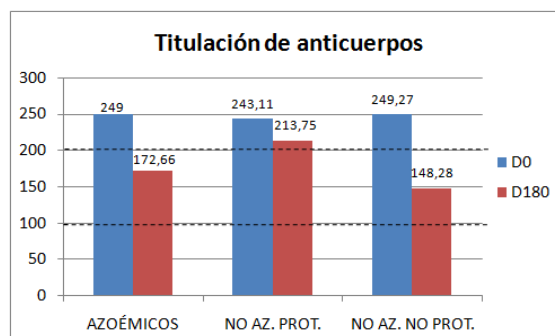


**Figura 15. Comparación de las medias del UP/C por grupo y día.**  
(Diferencias estadísticamente significativas: \* $p < 0,05$ ).

El UP/C (cociente proteína/creatinina en orina) es utilizado para cuantificar la proteína eliminada por la orina y diagnosticar una lesión renal de forma precoz, antes de que sus parámetros bioquímicos se hayan visto alterados (Cortadellas O., 2010).

Como se puede observar en la *Figura 8*, en el D0, la media del cociente UP/C mostró diferencias significativas entre los grupos con proteinuria y el grupo de no azoémicos y no proteinúricos. Además, en el grupo de animales no azoémicos y proteinúricos se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media del cociente UP/C antes y después del tratamiento.

#### 5.5. Titulación de anticuerpos



**Figura 16. Comparación de las medias de la titulación de anticuerpos por grupo y día.**

El diagnóstico de leishmaniosis se basa en la detección de anticuerpos anti-*Leishmania spp.* circulantes. En nuestro estudio se realizó una técnica de ELISA para medir el nivel de anticuerpos anti-*Leishmania spp.* antes y después del tratamiento.

La media de los niveles de anticuerpos en el momento del diagnóstico fue muy similar en los distintos grupos de estudio, y no señaló diferencias estadísticamente significativas.

La mayoría de los animales mostraron una reducción en los niveles de anticuerpos tras el tratamiento. Sin embargo y a pesar de que la media de los títulos de anticuerpos fue inferior en el D180, en muchos animales, especialmente en el grupo de los no azoémicos y no proteinúricos, los niveles de anticuerpos no se redujeron significativamente después del tratamiento.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Características de la población incluida en el estudio.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al **género**.

El rango de **edad** más numeroso fue el de individuos entre uno y siete años. En el grupo de animales azoémicos, se observó una mayor presencia de animales con menos de 1 año, lo que podría señalar una mayor susceptibilidad a la enfermedad, ya que al tratarse de individuos jóvenes, su sistema inmunológico está menos desarrollado que en el adulto. Nuestros resultados coinciden parcialmente con los de otras publicaciones donde parece haber mayor incidencia en animales jóvenes, con menos de 3 años, aunque también han observado esto en animales de 8 años (Molina R. y cols. 1994), cosa que no se detectó en nuestra población de estudio.

Respecto a la **raza**, en la *Figura 3* se puede apreciar una incidencia elevada en el Bóxer –con un porcentaje del 33%– en el grupo de los perros azoémicos. Esta raza parece tener mayor predisposición a desarrollar leishmaniosis en sus formas más graves, lo cual se asocia a una respuesta inmunitaria que tiende a ser más humoral que celular, siendo esta inefectiva frente al parásito intracelular y provocando además la producción de inmunocomplejos que son causantes de la mayoría de los signos clínicos que se observan en los animales con leishmaniosis. El Grupo 2, por el contrario, muestra una gran variabilidad de razas, destacando únicamente el Bulldog francés con un 22%. Por último, en el Grupo 3 prevalecen el Pastor alemán, con un 36%, y nuevamente el Bulldog francés, con un 18%.

En nuestra población de estudio, se observó una mayor prevalencia de leishmaniosis en las razas Bóxer, Bulldog Francés y Pastor Alemán que podría explicarse porque en estas razas, tal como indican algunos estudios, predomine una respuesta inmune humoral y, como se ha indicado anteriormente, no es tan efectiva frente a la enfermedad (Quinnell R.J. y cols., 2001; Sánchez-Robert E. y cols., 2008). También podría ser debido a la mayor presencia de estas razas entre la población canina de Zaragoza, para lo cual tendrían que efectuarse más estudios con un mayor número de animales para poder confirmar estas afirmaciones.



## **6.2. Evaluación de la proteinuria como indicador de la enfermedad y/o lesión renal en los perros con leishmaniosis.**

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los objetivos de este estudio fue evaluar si la proteinuria podría ser un indicador más precoz que la azoemia de la presencia de enfermedad o lesión renal en los perros con leishmaniosis.

Los resultados de nuestro estudio muestran que tanto la **azoemia** como la **proteinuria**, mostraron diferencias significativas entre los diferentes grupos del estudio en el momento del diagnóstico. Como hemos señalado anteriormente, la detección de azoemia en un animal con leishmaniosis indica que la glomerulonefritis ha provocado una lesión renal extensa y grave, lo que ha de tenerse en cuenta en las medidas terapéuticas a adoptar, ya que se deben seleccionar fármacos que no sean nefrotóxicos para tratar la enfermedad infecciosa y añadir un tratamiento renal que proteja y ayude a recuperar el tejido dañado (Solano-Gallego L. y cols., 2009; Solano-Gallego L. y cols., 2011). Sin embargo, y aún a pesar de instaurar el tratamiento adecuado, hay un riesgo elevado de que estos animales mueran por la insuficiencia renal, como se pudo observar en el grupo de animales azoémicos de nuestro estudio, donde dos de los seis animales incluidos murieron durante el seguimiento.

De estos resultados se desprende la importancia de determinar los niveles de proteinuria mediante la medición del **cociente UP/C** en los perros con leishmaniosis, ya que es la forma de detectar una lesión renal antes de que se presente la azoemia (Cortadellas O., 2010). Esta detección precoz supone una gran ventaja a nivel diagnóstico y paliativo, pues ofrece la posibilidad de tratar al paciente renal con mayor seguridad e instaurando las mismas medidas terapéuticas, obtener un pronóstico más positivo para el animal, al detectar el daño renal antes de que éste sea irreversible. Esto se constató en el grupo de estudio de los animales no azoémicos y proteinúricos, en los que a pesar de existir lesión renal, todos mostraron una mejoría post- tratamiento.

Por otra parte, el **ratio A/G** se utiliza para medir la **disproteïnemia** que se produce en la leishmaniosis, reflejando el aumento de la fracción de las globulinas (generalmente la fracción gamma) debido a la producción masiva de inmunocomplejos y la disminución de la albúmina por la presencia de una glomerulopatía mediada por estos inmunocomplejos, en la que se pierde esta proteína por el riñón (Cortadellas O., 2010). Los animales con disproteinemia marcada, aunque no tengan azoemia, son altamente sospechosos de padecer una lesión renal.

Nuestro estudio reflejó que esta disproteinemia, a pesar de no señalar diferencias estadísticamente significativas entre grupos, fue mayor en los animales que tenían una lesión renal, tanto en los individuos con azoemia (media A/G: 0,38) como en los proteinúricos (media A/G: 0,39) no azoémicos, respecto a aquellos que no manifestaban daño renal alguno (media A/G: 0,6). En los animales proteinúricos no azoémicos, la evaluación de la disproteinemia también puede ser útil para detectar lesiones renales tempranas.

Hay que tener en cuenta que el cociente A/G séricas por sí solo no es un indicador fiable y directo de daño renal, pues disminuye igualmente con otros procesos infecciosos. Sin embargo, en un animal proteinúrico, la disminución de este cociente puede señalar la presencia de una glomerulopatía (Cortadellas O., 2010). De hecho, es un parámetro que junto con la proteinuria se emplea en el ámbito clínico en el diagnóstico de la leishmaniosis en nuestra área geográfica, de forma que cuando en los análisis sanguíneos que se realizan en un perro, se observa una disminución de este cociente, por un aumento de las globulinas y un descenso de la albúmina, una de las primeras actuaciones a realizar son las pruebas serológicas para descartar la presencia de esta enfermedad.

Es interesante destacar, que en el momento del diagnóstico, la media de la **titulación de anticuerpos *anti-Leishmania spp.*** fue similar en todos los grupos del estudio, tuvieran o no signos de lesión renal. Esto parece indicar que los niveles de anticuerpos no serían útiles para clasificar en un estadio clínico a un paciente con leishmaniosis, ya que no permite graduar la gravedad de la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre con otros parámetros como la azoemia y la proteinuria.

Nuestros resultados muestran como **la determinación de la proteinuria puede jugar un papel fundamental en el manejo terapéutico y en el éxito del mismo, en un perro con leishmaniosis, ya que la detección precoz de la enfermedad renal en estos individuos, permite instaurar un tratamiento a tiempo, anticipándose al daño irreversible del riñón.**

### **6.3. Valoración de la proteinuria como indicador pronóstico en la evolución de la leishmaniosis.**

Otro de los objetivos planteados fue el de evaluar la proteinuria como marcador de la evolución, el pronóstico y supervivencia de los perros con leishmaniosis, atendiendo a la variación de los parámetros, 180 días después de instaurarse el tratamiento.

De los resultados de nuestro estudio se desprende que tanto la **azoemia como la proteinuria**, resultaron ser buenos indicadores pronósticos. Solo en el grupo de animales que presentaban azoemia hubo animales que fallecieron durante el seguimiento. Estos presentaron además de la azoemia, un cociente UP/C elevado, y ambos parámetros aumentaron el día que se revisaron post-tratamiento, indicando el agravamiento del cuadro de insuficiencia renal que fue el desencadenante de la muerte en estos pacientes.

Se puede decir que en el paciente con leishmaniosis que presenta azoemia y proteinuria, debido a la lesión renal que es grave y extensa, el pronóstico es de malo a reservado, de forma que a pesar de instaurar las medidas terapéuticas adecuadas puede producirse la muerte del paciente.

La diferencia en la evolución de los animales con leishmaniosis en los que la lesión renal es detectada precozmente mediante la determinación de la proteinuria, o tardíamente mediante la presencia de azoemia, queda patente al analizar nuestros resultados en cuanto a la **evolución de la proteinuria** en los grupos con daño renal del estudio. En los individuos del Grupo 1 –azoémicos proteinúricos– que presentaron un índice de mortalidad del 33%, la reducción de la proteinuria fue menor, siendo la media del cociente UP/C inicial de 3,3 y la media del cociente UP/C final de 1,95. Sin embargo, en el **Grupo 2 –proteinúricos no azoémicos– donde la mortalidad fue nula, la reducción de la proteinuria durante el seguimiento fue mayor**, siendo la media del cociente UP/C inicial de 3,74 y la media del cociente UP/C final de 1,05. Además, el estudio estadístico apoya estos resultados, ya que solo en el segundo grupo, la reducción de la proteinuria fue estadísticamente significativa.

Respecto a la **evolución del ratio A/G**, se puede observar que en todos los grupos, la disproteinemia se redujo tras el tratamiento, acercándose al cociente A/G de referencia (0,7), lo que parece constatar que este parámetro podría ser también de ayuda en la monitorización de la evolución de un animal con leishmaniosis.

Por otro lado, también se observó en todos los grupos una disminución en la **titulación de anticuerpos anti-Leishmania spp.** el día de revisión post-tratamiento. Este descenso fue más

acusado en el grupo de animales proteinúricos no azoémicos, al igual que ocurrió con el cociente UP/C. Sin embargo, y a diferencia de la proteinuria, la reducción de los niveles de anticuerpos antes y después del tratamiento en este grupo no fue estadísticamente significativa.

De nuestros resultados se desprende que evaluar la evolución de un animal con leishmaniosis seis meses después de instaurado el tratamiento, solo mediante la reducción del nivel de anticuerpos anti-*Leishmania spp.* no sería útil, especialmente si existe una lesión renal.

## **7. CONCLUSIONES**

1. El cociente UP/C resultó ser un mejor marcador, por encima de otros parámetros evaluados en el estudio, de la situación clínica de los perros con leishmaniosis en el momento del diagnóstico, por lo que la detección y cuantificación de la proteinuria debería incluirse de forma rutinaria, dentro del protocolo diagnóstico de esta enfermedad.
2. La detección precoz de la lesión renal en un perro con leishmaniosis mediante la determinación de la proteinuria, ofrece la posibilidad de tratar al paciente con mayor seguridad e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas para obtener un éxito mayor en la respuesta al tratamiento.
3. La azoemia y el cociente UP/C resultaron ser buenos indicadores pronósticos en el seguimiento de los animales con leishmaniosis e insuficiencia renal.
4. La determinación del cociente UP/C puede ser más útil que el título de anticuerpos anti-*Leishmania spp.* en el seguimiento de la evolución del paciente con leishmaniosis, especialmente cuando existe una lesión renal.

## **7. CONCLUSIONS**

1. The UP/C ratio seems to be a better indicator of renal disease in dogs with leishmaniasis at the moment of diagnosis than azoemia, so the detection and quantification of proteinuria should be always included in the diagnosis protocol of leishmaniasis.
2. Early detection of renal disease with the determination of proteinuria in a dog with leishmaniosis, make possible to treat the patient with safety and to establish the appropriate therapeutical measures to obtain a more successful response to the treatment.
3. Azotemia and UP/C ratio seems to be good prognosis indicators in the monitoring of animals with leishmaniosis and renal disease.
4. Determination of UP/C ratio could be more useful than the anti-*Leishmania spp.* antibody titer in the monitoring of the patient evolution, especially in case of renal damage.

## **8. VALORACIÓN PERSONAL**

Este trabajo ha supuesto un reto personal en cuanto a organización y toma de decisiones se refiere, dado que nunca se nos había planteado un trabajo en el que decidiésemos el tema y lo abordáramos de la forma en que más nos interesase. Se nos ha permitido escoger una modalidad por gustos personales, lo cual supone una ventaja para el alumno al permitirse trabajar un aspecto que cada alumno o alumna considere útil para su futuro profesional.

En mi caso personal, me ha sido útil especialmente para comprender la base del aparato urinario en el perro y sus mecanismos fisiológicos; he aprendido a utilizar bases de datos y a buscar artículos científicos, lo cual creo resulta útil a cualquier veterinario. Los profesores que han tutorizado este trabajo han sido de gran ayuda tanto en el planteamiento y la forma que ha ido tomando el trabajo –pues nosotros, los alumnos, no estamos todavía familiarizados con la casuística y no podemos discernir entre las antiguas y las nuevas corrientes de la medicina veterinaria– como en facilitar la comprensión de las cosas que no se nos habían explicado, pues la gran mayoría de nosotros no habíamos realizado nunca un trabajo de este tipo.

Hubiera agradecido tener más tiempo para desarrollarlo y mejorar algunos aspectos, pero el haber coincidido en plena época de exámenes finales y el hecho de que no se hayan clarificado las pautas a seguir hasta el último momento, lo han hecho imposible. Creo que estos aspectos deberían tenerse en cuenta para otros años.

Pero, en general, ha sido una experiencia positiva, dado que he podido profundizar en la rama y los aspectos que he considerado más interesantes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Amela C., Suárez B., Isidoro B., Sierra M.J., Santos S. y Simón F. Evaluación del riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. Madrid: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
2. Baneth G. Leishmaniosis. In : Green, C.E. (Ed.), Infectious diseases of the dog and cat. Third ed. Saunders-Elsevier, St. Louis, Missouri, 2006: 685-698.
3. Brown S., Elliott J., Francey T., Polzin D. and Vaden S. Consensus recommendations for standard therapy of glomerular disease in dogs. J Vet Intern Med, 2013; 27 (supl. S1): s27-s43.
4. Cortadellas O. Evaluación de la función renal. En: Cortadellas O. Manual de nefrología y urología clínica canina y felina. Ed. Servet. Zaragoza, 2010: 55-63.
5. Grauer G.F. Proteinuria: Measurement and Interpretation. Ed. Elsevier Inc., 2011.
6. Harley L. and Langston C. Proteinuria in dogs and cats. Can Vet J, 2012; 53 (6): 631-638.
7. Ikeda-García F.A., Lopes R.S., Marques F.J. y cols. Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* submitted to treatment with meglumine antimoniate. Vet Parasitol, 2007; 143: 254-259.
8. Lees G.E., Brown S.A., Elliott J., Grauer G.F. and Vaden S.L. Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). J Vet Intern Med, 2005; 19: 377-385.
9. Molina R., Amela C., Nieto J., San-Andrés M., González F., Castillo J.A. y cols. Infectivity of dogs naturally infected with *Leishmania infantum* to colonized *Phlebotomus perniciosus*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 1994; 88: 491-493.
10. Quinnell R.J., Courtenay O., Shaw M.A., Day M.J., Garcez L.M., Dye C. and Kaye P.M. Tissue cytokine responses in canine visceral leishmaniosis. J Infect Dis, 2001; 1: 1421-1424.
11. Sanchez-Robert E., Altet L., Utzet-Sadurni M., Giger U., Sánchez A. y cols. Susceptibility to canine visceral Leishmaniosis. Vet Research BioMed Central, 2008; 39 (3), pp.1.

12. Solano-Gallego L., Koutinas A., Miró G. Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L. y cols. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol*, 2009; 28 (165): 1-18.
13. Solano-Gallego L., Miró G., Koutinas A., Cardoso L., Pennisi M.G., Ferrer L. y cols. LeishVet guidelines for the practical management of canine Leishmaniosis. *Parasites & Vectors*, 2011; 4 (86):
14. Verde M., Navarro L., Ramos J.J., Ortuñez A., Basurco A. y Amat A. Leishmaniosis monográfico: transmisión y patogenia, aspectos clínicos cutáneos, prevención y tratamiento. *Informativo Veterinario Argos*, Número especial octubre 2010.



**ANEXO I. Enfermedades sistémicas causantes de glomerulopatía en el perro.**

| <b><u>ENFERMEDADES INFECCIOSAS</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Enf. Bacterianas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Enf. parasitarias</b>                                                                                                                                                      | <b>Rickettsias</b>                                                                                                              | <b>Enf. víricas</b>                                                                                                                                                                                     | <b>Enf. fúngicas</b>                                                                                                                                                                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Borreliosis (Enf. de Lyme)</li> <li>- Bartonelosis</li> <li>- Brucelosis</li> <li>- Endocarditis</li> <li>- Pielonefritis</li> <li>- Piometra</li> <li>- Pioderma</li> <li>- Poliartritis bacterianas</li> <li>- Leptospirosis</li> </ul>                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Babesiosis</li> <li>- Dirofilariosis</li> <li>- <b>LEISHMANIOSIS</b></li> <li>- Hepatozoonosis</li> <li>- Tripanosomiasis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ehrlichiosis</li> </ul>                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenovirus canino tipo I</li> </ul>                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastomicosis</li> <li>- Coccidioidomicosis</li> </ul>                                                                                                                         |
| <b><u>ENFERMEDADES INFLAMATORIAS</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               | <b><u>NEOPLASIAS</u></b>                                                                                                        | <b><u>FÁRMACOS</u></b>                                                                                                                                                                                  | <b><u>OTRAS</u></b>                                                                                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancreatitis</li> <li>- Enfermedad periodontal</li> <li>- Dermatitis crónicas</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Cirrosis hepática</li> <li>- Colangiohepatitis</li> <li>- Poliartritis</li> <li>- Lupus eritematoso sistémico</li> <li>- Otras enfermedades inmunomediadas</li> </ul> |                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucemia</li> <li>- Linfoma</li> <li>- Mastocitoma</li> <li>- Histiocitosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfadiazina - trimetoprim</li> <li>- Hidralazina</li> <li>- Exceso de corticoesteroides</li> <li>- Inmunoterapia con <i>Corynebacterium parvum</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperadrenocorticismo</li> <li>- Acromegalia</li> <li>- Hiperlipemia</li> <li>- Toxicidad por mercurio</li> <li>- Eritrocitosis</li> <li>- Diabetes <i>mellitus</i></li> </ul> |

## ANEXO II. Resultados laboratoriales de los animales en los diferentes grupos del estudio

### i. AZOÉMICOS

|   | BUN<br>(7 - 27<br>mg/mL) |      | CREA<br>(0,5 - 1,8<br>mg/mL) |      | FÓSFORO<br>(2,5 - 6,8<br>mg/mL) |      | ALB<br>(2,3 - 4,0<br>g/dL) |      | GLOB<br>(2,5 - 4,5<br>g/dL) |      | A/G |      | UP/C |      | TITULACIÓN |            |
|---|--------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|----------------------------|------|-----------------------------|------|-----|------|------|------|------------|------------|
|   | D0                       | D180 | D0                           | D180 | D0                              | D180 | D0                         | D180 | D0                          | D180 | D0  | D180 | D0   | D180 | D0         | D180       |
| 1 | 37                       | 21   | 1,8                          | 1,2  | 6,1                             | 4,5  | 2,2                        | 2,6  | 6                           | 3,8  | 0,4 | 0,7  | 5,11 | 2,85 | 209        | 101        |
| 2 | 51                       | 16   | 2,9                          | 1,5  | 6,1                             | 4,8  | 8,5                        | 2,6  | 2,3                         |      | 0,3 |      | 0,37 |      | 215        |            |
| 3 | 42                       | 14   | 1,8                          | 1,4  | 6                               | 4,6  | 1,9                        |      | 4,6                         |      | 0,4 |      | 2    | 0,2  | 199        | 261        |
| 4 | 40                       | 43   | 3,4                          | 3,8  |                                 | 5,2  |                            |      |                             |      |     |      | 0,39 | 0,79 | 279        | <u>RIP</u> |
| 5 | 35                       | 20   | 2,4                          | 1,1  | 6,2                             | 4,4  | 2,4                        | 2,2  | 6,5                         |      | 0,4 |      | 2,44 | 0,2  | 304        | 156        |
| 6 | 68                       | 130  | 2,4                          | 10,7 | 16,1                            | 16,1 | 1,5                        |      | 4,2                         |      | 0,4 | 0,6  | 9,52 | 5,69 | 290        | <u>RIP</u> |

### ii. NO AZOÉMICOS PROTEINÚRICOS

|   | BUN<br>(7 - 27<br>mg/mL) |      | CREA<br>(0,5 - 1,8<br>mg/mL) |      | FÓSFORO<br>(2,5 - 6,8<br>mg/mL) |      | ALB<br>(2,3 - 4,0<br>g/dL) |      | GLOB<br>(2,5 - 4,5<br>g/dL) |      | A/G |      | UP/C  |      | TITULACIÓN |      |
|---|--------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|----------------------------|------|-----------------------------|------|-----|------|-------|------|------------|------|
|   | D0                       | D180 | D0                           | D180 | D0                              | D180 | D0                         | D180 | D0                          | D180 | D0  | D180 | D0    | D180 | D0         | D180 |
| 1 | 18                       | 11   | 0,7                          | 0,8  |                                 |      | 1,8                        | 3    | 5,6                         | 4,5  | 0,3 | 0,7  | 3,88  | 1,06 | 122        | 215  |
| 2 | 7                        | 6    | 0,6                          | 0,5  |                                 | 4,9  | 2,4                        | 2,1  | 5,4                         | 4,9  | 0,4 | 0,4  | 2,94  | 0,18 | 112        | 105  |
| 3 | 5                        | 10   | 0,7                          | 0,7  | 5                               |      | 2,5                        |      | 4,8                         |      | 0,5 |      | 1,03  | 0,29 | 207        | 165  |
| 4 | 16                       | 14   | 0,7                          | 1    | 5                               | 3,5  | 2,5                        |      | 9,3                         |      | 0,3 |      | 0,57  | 0,27 | 234        | 298  |
| 5 | 9                        | 12   | 0,8                          | 0,8  | 5,6                             | 3,4  | 2,4                        | 2,9  | 6                           | 3,4  | 0,4 | 0,9  | 2,39  |      | 310        | 266  |
| 6 | 18                       | 15   | 1,1                          | 1,7  | 3,5                             | 4    | 2,3                        | 3,1  | 5,1                         | 3,3  | 0,5 | 0,9  | 1,41  | 0,2  | 335        | 199  |
| 7 | 19                       | 14   | 0,3                          | 0,5  | 3,3                             | 2,9  | 2,2                        | 2,5  | 7,4                         | 5    | 0,3 | 0,5  | 12,61 |      | 309        | 236  |
| 8 | 36                       | 13   | 0,6                          | 1,2  | 3                               | 5,3  |                            |      |                             |      |     |      | 2,25  |      | 248        |      |
| 9 | 14                       | 15   | 0,9                          | 0,8  | 4,7                             |      | 2                          |      | 4,6                         |      | 0,4 |      | 6,56  | 4,3  | 311        | 226  |

### iii. NO AZOÉMICOS NO PROTEINÚRICOS

|    | BUN<br>(7 - 27<br>mg/mL) |      | CREA<br>(0,5 - 1,8<br>mg/mL) |      | FÓSFORO<br>(2,5 - 6,8<br>mg/mL) |      | ALB<br>(2,3 - 4,0<br>g/dL) |      | GLOB<br>(2,5 - 4,5<br>g/dL) |      | A/G |      | UP/C |      | TITULACIÓN |      |
|----|--------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|----------------------------|------|-----------------------------|------|-----|------|------|------|------------|------|
|    | D0                       | D180 | D0                           | D180 | D0                              | D180 | D0                         | D180 | D0                          | D180 | D0  | D180 | D0   | D180 | D0         | D180 |
| 1  | 18                       | 15   | 0,7                          | 0,6  | 3,1                             |      | 3                          | 3,2  | 4,2                         | 4    | 0,7 | 0,8  | 0,2  | 0,2  | 198        | 88   |
| 2  | 17                       | 61   | 0,6                          | 1,5  | 3,8                             | 4,8  | 1,9                        | 2,5  | 8,2                         | 8    | 0,2 | 0,3  | 0,2  | 2,91 | 200        |      |
| 3  | 8                        | 9    | 0,6                          | 0,8  | 4,5                             |      | 2,8                        |      | 5                           |      | 0,6 |      | 0,03 | 0,06 | 206        | 114  |
| 4  | 21                       | 18   | 1                            | 1,4  | 5,3                             |      | 3,1                        |      |                             |      | 0,7 |      | 0,2  | 0,2  | 304        |      |
| 5  | 17                       | 10   | 1,7                          | 1,7  | 4,8                             | 3,7  | 3                          |      | 4,9                         |      | 0,6 |      | 0,09 | 0,07 | 315        | 210  |
| 6  | 10                       | 9    | 1                            | 1    | 5,4                             |      | 2,7                        |      | 6,1                         |      | 0,4 |      | 0,2  | 0,2  | 286        | 262  |
| 7  | 9                        | 8    | 0,9                          | 0,4  | 5,9                             |      | 2,4                        | 3,2  | 4,2                         | 3,6  | 0,6 | 0,9  | 0,2  | 0,2  | 274        | 83   |
| 8  | 11                       | 21   | 1                            | 1    | 3,8                             |      | 3                          |      | 2,9                         |      | 1   |      | 0,08 | 0,08 | 245        | 44   |
| 9  | 15                       |      | 1,1                          |      | 5                               |      | 2,8                        |      | 4,9                         |      | 0,6 |      | 0,1  | 0,1  | 89         |      |
| 10 | 17                       | 15   | 0,9                          | 0,8  | 6,8                             |      | 2,6                        |      | 6,2                         |      | 0,4 |      | 0,2  | 0,2  | 341        |      |
| 11 | 12                       | 10   | 1,3                          | 1,4  | 4,7                             |      | 3                          |      | 3,8                         |      | 0,8 |      | 0,2  | 0,16 | 284        | 237  |